Die Fertilität von Mäusemännchen nach Bestrahlung mit 200 r

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades genehmigt von der
Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Hildegard Schaefer

aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1939

Tag der Promotion: 15. September 1939

Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H.
Leipzig 1939

N 82

Berichterstatter: Prof. Dr. P. Hertwig

Prof. Dr. Seidel

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

D 11

Veröffentlicht in der „Zeitschrift für Mikroskopisch-Anatomische Forschung"

Band 46, Seite 121—152. 1939.

Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H., Leipzig.

Inhalt.

Seite

A. Fragestellung 121
B. Material und Untersuchungsarten 122
C. Ergebnisse der Versuche über die Fertilität mit 200 r bestrahlter Männchen 124
I. Feststellungen an Weibchen über
1. Wurfgröße 124
2. Wurfhäufigkeit 126
3. Deckerfolge 127
4. Implantationsgröße 130
II. Beobachtungen über
1. Befruchtungsfähigkeit der Spermien 131
2. Vorrat an Sperma 133
D. Ursachen der herabgesetzten Fertilität 137
1. In den zwei ersten Wochen nach Bestrahlung 137
2. In der 3.—6. Woche 138
E. Über die F_1-Nachkommen der Bestrahlten 140
F. Das histologische Hodenbild 141
1. Material 141
2. Normaler Hodenaufbau 142
3. Frühere Versuche 142
4. Eigene Ergebnisse 143
5. Deutung der Ergebnisse 145
6. Repopulation 146
7. Ablaufsgeschwindigkeit einer spermiogenetischen Linie 148
G. Zusammenfassung 150
Schrifttum 152

A. Fragestellung.

Durch die Arbeiten von P. Hertwig und Brenneke wurde gezeigt, daß Röntgenbestrahlung von Mäusespermien sich in Fertilitätsherabsetzung der bestrahlten Böcke auswirkte, die mit unbestrahlten Weib-

chen gepaart wurden. Die Herabsetzung der Wurfgröße ist abhängig von der verabreichten Dosis. Bei Dosen über 400 r bis etwa 2000 r erfolgte in den beiden ersten Wochen nach Bestrahlung ein Verbrauch der Keimzellen, die zur Zeit der Bestrahlung in Hoden und Nebenhoden gespeichert waren. Daran schloß sich eine Sterilitätsperiode an, deren Dauer zum Teil dosisbedingt war und die etwa 2—3 Monate währte, bis die einsetzende Repopulation des Keimepithels zur Bildung neuer Spermien führte und so zur Wiederherstellung der normalen Fertilität.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, die Wirkung einer niedrigeren Dosis von Röntgenstrahlen — 200 r — auf die Gonaden und die F_1-Nachkommen der männlichen Maus zu untersuchen. Für die Frage der Erb- und Keimschädigung beim Menschen durch Röntgenstrahlen ist es wichtiger, die Wirkung von niedrigeren Dosen zu kennen, denn wir haben ja bei den heutigen Vorsichtsmaßregeln in der Praxis immer nur mit sehr geringen Dosen zu tun.

In dieser Arbeit wurden 200 r gewählt, da Vorversuche gezeigt hatten, daß bei Bestrahlung mit Dosen unter 400 r keine völlige Sterilitätsperiode nach 14 Tagen einsetzte und die Grenzen für die Zeit herabgesetzter Fertilität nicht bekannt waren.

Während jedoch bei den obengenannten Versuchen von P. Hertwig bei Verabreichung höherer Dosen die Zerstörung des Keimepithels so stark ist, daß es für längere Zeit zu völliger Spermalosigkeit im Hoden kommt, verbunden mit einer deutlich ausgeprägten Sterilitätsperiode, mit deren Abklingen die normale Spermatogenese wieder einsetzt, wurde nach Verabreichung von 200 r eine solche Sterilitätsperiode nur bei einigen Böcken (20%) beobachtet und praktisch absolute Spermalosigkeit im Hoden nicht vor Ablauf der ersten 5 Wochen. Meist bestand im Hoden ein Nebeneinander verschiedener spermiogenetischer Stadien. Es können daher nach Verbrauch der bestrahlten im Nebenhoden gespeicherten Spermien auch solche Spermien zur Befruchtung gelangt sein, die zur Zeit der Bestrahlung noch Spermatocyten, Präspermatiden oder Spermatiden waren. Um auch diese Stadien zu erfassen und festzustellen, ob sich befruchtungsfähige Spermien aus den bestrahlten Spermatocyten entwickeln, war es nötig, die Beobachtungen über einen größeren Zeitraum, 12 Wochen, auszudehnen, und es mußte deshalb versucht werden, die Ursachen der Fertilitätsherabsetzung für jede Woche gesondert festzustellen.

B. Material und Untersuchungsarten.

Zur Bestrahlung wurden Albinotiere verwandt aus dem Mäusematerial, das Frau Prof. Hertwig mir zur Verfügung stellte. Es handelte sich dabei um Böcke, die einer als sehr gut fertil bekannten Inzuchtsippe angehörten sowie

um Tiere aus dem blau aufgehellten Stamm, dessen Fruchtbarkeit ebenfalls durch viele Generationen gut bekannt ist. Sämtliche 50 männlichen Mäuse wurden vor der Bestrahlung auf ihre individuelle Fertilität geprüft, ebenfalls die mit ihnen zu paarenden Weibchen, die zum Teil mit ihnen verwandt, zum Teil verschiedener Herkunft waren. Als Mindestleistung der Weibchen wurde ein Wurf von 4 Jungen angesehen. Daß nicht ganz gesunde Tiere auch während des Verlaufes der Untersuchung ausgemerzt wurden, ist selbstverständlich.

Die Bestrahlung erfolgte im Institut für Strahlenforschung der Universität Berlin. Herrn Prof. Friedrich bin ich hierfür zu Dank verpflichtet, ebenso Herrn Dr. Reuss für die Durchführung der Bestrahlung. Es wurde mit einer Kiesewetterröhre an einem Stabilivoltapparat bestrahlt, die Daten waren folgende: 110 KV, 8 mA, Fokusdistanz 17 cm. Filterung: 0,165 mm Cu und 1 mm Al. Die Halbwertschicht der verwendeten Strahlung betrug 0,32 mm Cu, die Intensität der Bestrahlung 2,98—3,30 r pro Sekunde. Die Dosierung erfolgte mit einem Dosimeter nach Prof. Friedrich. Die Mäusemännchen wurden einzeln in Cellonröhrchen gesperrt und lagen während der Bestrahlung auf einem Paraffinblock zur Erzielung konstanter Rückstrahlungsverhältnisse. Die Hoden wurden von der Rückenseite her bestrahlt, die übrigen Körperteile durch Bleiplatten vor der Strahlen geschützt.

Zur Beobachtung der stattgefundenen Deckungen wurden die angepaarten Weibchen täglich zweimal auf das Vorhandensein eines Vaginalpfropfes durchgesehen, in einzelnen Fällen auch durch Sperma im Vaginalausstrich die Deckung festgestellt. Da der Pfropf, der sich unmittelbar nach stattgefundener Deckung in der Vagina des Weibchens bildet, normalerweise 10—12 Stunden, oft länger, erhalten bleibt, wurden bei täglich zweimaliger Durchsicht mit größter Wahrscheinlichkeit sämtliche Deckungen erfaßt. Die Prüfung der Spermien auf etwaige morphologische Veränderungen und Beweglichkeit hin erfolgte an Ausstrichpräparaten, zu denen das Material aus dem Hoden, dem Nebenhoden, dem Nebenhodenschwanz, zum Teil auch aus den Samenleitern frisch getöteter Mäuseböcke entnommen wurde. Die Prüfung der Befruchtungsfähigkeit bestrahlter Spermien erfolgte an Eileitern, die einen Tag nach erfolgter Deckung fixiert worden waren, also zu einer Zeit, wo normale befruchtete Eier das Zweizellenstadium im Ovidukt erreicht haben. Zur Fixierung wurde Bouin benutzt, mit Eosin gefärbt und 7 μ dicke Serienschnitte hergestellt. Die zur histologischen Untersuchung benötigten Hoden wurden gleichfalls in Bouin fixiert, die Objekte aber nach Angabe von Stieve im Thermostaten bei 37° C gehalten, um Schrumpfungen zu vermeiden, was jedoch nicht immer gelang; zu ihrer Färbung wurde Hämatoxylin-Eosin benutzt. Die Schnitte waren 8 μ dick. Die Sektionen trächtiger Weibchen, die vorgenommen wurden, um das Maß der embryonalen Sterblichkeit festzustellen, erfolgten in einem Embryonalalter von 14—16 Tagen (Trächtigkeitsdauer bei der Maus 19 Tage). Die Zahl der zu dieser Zeit bereits abgestorbenen Früchte konnte aus den meist noch vorhandenen Placenten oder, wenn das Absterben noch früher eingetreten war, aus den Implantationsstellen erschlossen werden.

Bei einer Fertilitätsuntersuchung ist zunächst klarzustellen, was unter Fertilität zu verstehen ist. Die Fruchtbarkeit findet ihren Ausdruck im allgemeinen in der Zahl der erzeugten Nachkommen oder, anders ausgedrückt, in der durchschnittlichen Wurfgröße von Weibchen, die mit den zu untersuchenden

Männchen gepaart werden. Die daraus resultierenden Zahlen sind aber noch korrekturbedürftig. Man wird z. B. ein Männchen, das innerhalb von 4 Wochen 3 Weibchen erfolgreich deckt, für nicht so fertil ansehen wie eines, das in der gleichen Zeit 8 erfolgreiche Deckungen ausführt, auch wenn bei beiden die durchschnittliche Wurfgröße die gleiche ist. Und wieviel weniger fruchtbar ist ein Männchen, das im selben Zeitraum zwar 8 Deckungen ausführt, von denen nur 1 zum Wurf führt. Daraus folgt, daß auch die Zahl und die Häufigkeit erfolgloser Deckungen in die Angabe über die Fertilität einzubeziehen ist. Das Versagen einer Deckung kann

1. am Fehlen oder der Befruchtungsunfähigkeit der Spermien liegen. Dies ist feststellbar an Eiern, die am besten im 2-Zellen-Stadium im Eileiter untersucht werden;

2. die Eier werden zwar befruchtet, aber es kommt zum Absterben der Cygote bereits im Eileiter.

3. Die Entwicklung geht noch weiter, infolge embryonaler uteriner Sterblichkeit kommt es jedoch nicht zum Wurf (feststellbar durch Sektionen).

Es muß versucht werden, den Anteil aller dieser drei Möglichkeiten an der Sterilität bzw. der herabgesetzten Fertilität zu erfassen, um möglichst zu Aussagen über die Art der Spermaschädigung zu kommen. Nach einer solchen Übersicht ist es möglich, die Ursachen der Fertilitätsherabsetzung anzugeben. In dieser Arbeit konnte am wenigsten genau die dritte Alternative erfaßt werden, denn uterine Fehlentwicklung der Embryonen ist nicht immer auf das Konto des väterlichen Genoms zu setzen und nur ein sehr großes Zahlenmaterial von Sektionen kann diese Frage klären.

Es wurde also zunächst der Grad der Herabsetzung der Wurfgröße nach 200 r Bestrahlungen festgestellt, sodann die Wurfhäufigkeit und der Deckerfolg in den aufeinander folgenden Wochen verglichen. Anschließend erfolgte die Untersuchung über die Entwicklungsfähigkeit von Embryonen, auf deren väterliches Genom die Strahlen eingewirkt hatten. Damit ging parallel die Beobachtung der histologischen Veränderungen im Hodenbild sowie des Inhalts von Nebenhoden und Nebenhodenschwanz; Veränderungen, die sich über den Zeitraum von der Bestrahlung an bis zur wiedererlangten normalen Fertilität erstreckten, in diesem Falle über eine Spanne von 3 Monaten.

C. Ergebnisse der Versuche über die Fertilität mit 200 r bestrahlter Böcke.

I. Feststellungen über

1. Wurfgröße.

Die Ergebnisse aus meinen zwei Versuchsserien über die Wurfgröße nach 200 r Bestrahlung sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Der Kontrollwert für die durchschnittliche Wurfgröße ergab 6,6 $\pm$ 0,25 Junge, berechnet aus 100 Würfen während zwölfwöchiger Beobachtung. Die Tabelle 1 zeigt nun, mit 4,96 beginnend, bereits in der 1.

Tabelle 1. Wurfgröße nach 200 r Bestrahlung
(erfolgte Würfe zuzüglich normalen 14—16 Tage alten Embryonen).

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	
	4,96 ± 0,31	5,20 ± 0,38	3,86 ± 0,38	3,35 ± 0,26	3,64 ± 0,60	3,50 ± 0,66	durchschnittliche Wurfgröße
Zahl der Würfe	51	30	14	17	11	6	absolute Zahlen
Zahl der Jungen	253	156	54	57	40	21	absolute Zahlen

	7. Woche	8. Woche	9. Woche	10. Woche	11. Woche	12. Woche	
	5,64 ± 0,80	5,70 ± 0,55	5,59 ± 0,50	5,82 ± 0,57	4,80 ± 0,54	5,89 ± 0,89	durchschnittliche Wurfgröße
Zahl der Würfe	11	23	29	17	10	9	absolute Zahlen
Zahl der Jungen	62	131	162	99	48	53	absolute Zahlen

und 2. Woche nach Bestrahlung eine Senkung unter die normale Wurfgröße, die in der 3. Woche ziemlich steil abfallend zu noch niedrigeren Werten führt, die von da an bis zur 6. Woche nicht über 3,86 hinausgehen. Der Tiefstand wird mit 3,35 in der 4. Woche erreicht. Erst die in der 7. Woche gezeugten Würfe nähern sich in ihrer Größe plötzlich höheren Zahlen (5,64) und allmählich erfolgt die Ausgleichung an die Normalzahlen. — Die Kurvendarstellung verdeutlicht diese Zahlenverhältnisse (Abb. 1).

Der Unterschied zwischen den Wurfgrößen von Bestrahlten und Kontrollen (Mittelwert) beträgt in der 1. Woche 1,64 und in der 2. Woche 1,40. Er ist am größten in der 4. Woche (3,25). Bis zur 6. Woche einschließlich (Differenz 3,10) sind alle Differenzen statistisch gesichert

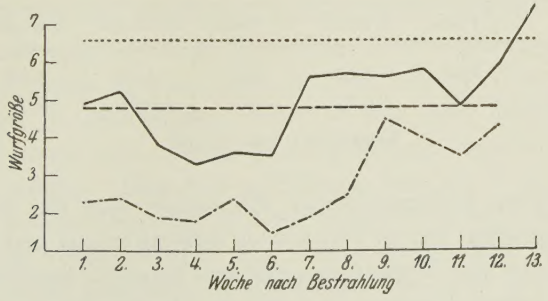

Abb. 1. Wurfgröße.

——— reelle Wurfgröße
..... reelle Kontrolle (Durchschnitt)
– – – – korrigierte Kontrolle (Durchschnitt)
– · – · – · korrigierte Wurfgröße.

Tabelle 2.
Wurfgrößendifferenz zwischen Bestrahlung und Kontrolle.

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche
ausschließlich 0-Würfe	1,64 ± 0,39	1,40 ± 0,45	2,74 ± 0,45	3,25 ± 0,36	2,96 ± 0,65	3,10 ± 0,70
0-Würfe einbezogen	2,50 ± 0,50	2,40 ± 0,58	2,96 ± 0,57	3,01 ± 0,46	2,38 ± 0,76	3,28 ± 0,61

(Tabelle 2) gegenüber den Durchschnittswerten von Kontrollen. Ab 7. Woche sind keine gesicherten Unterschiede feststellbar, obwohl noch eine leichte Senkung der Wurfzahlen Bestrahlter zu erkennen ist.

2. Wurfhäufigkeit.

Die Tabelle 1 (Wurfgröße) gibt nun noch kein wahres Bild von der Wurfgrößenherabsetzung nach Bestrahlung der Männchen, denn abgesehen davon, daß die Wurfgröße herabgesetzt ist, finden auch häufiger als normal ergebnislose Deckungen statt. Die wahre Wurfgröße wäre zu ermitteln durch Einbeziehung sämtlicher stattgefundener Deckungen, wobei die nicht zu einem reellen Wurf geführten mit der Wurfzahl 0 gewertet werden. Unter diesem Gesichtspunkt, in gleicher Weise auf die Kontrollen angewandt, erhält man Wurfgrößenwerte, die in Tabelle 3 dargestellt sind:

Tabelle 3. Korrigierte Wurfgröße (einschließlich 0-Würfe).

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche
200 r Bestrahlung	2,35 ± 0,27	2,45 ± 0,39	1,94 ± 0,39	1,84 ± 0,36	2,47 ± 0,63	1,57 ± 0,45
	7. Woche	8. Woche	9. Woche	10. Woche	11. Woche	12. Woche
200 r Bestrahlung	1,93 ± 0,48	2,56 ± 0,48	4,59 ± 0,55	4,00 ± 0,61	3,50 ± 0,73	4,38 ± 0,92

Kontrolle: 4,85 ± 0,42.

Die sämtlich fehlergesicherten Ergebnisse über die Wurfgrößendifferenzen zwischen den so korrigierten Bestrahlungen und Kontrollen bis zur 6. Woche nach Bestrahlung sind aus Tabelle 2 ersichtlich (untere Reihe). Aus einem Vergleich mit den Wurfgrößendifferenzwerten der ersten Kurve (Abb. 1, obere Reihe) geht hervor, daß die Belastung mit 0-Würfen besonders stark in den ersten und der 7. und 8. Woche ist.

Es kommt allgemein nicht zur Ausprägung einer absolut wurflosen Sterilitätsperiode bei allen 200 r-Bestrahlten, meistens ist eine klare Unterscheidung von früh- und spätfertiler Periode nicht möglich. Deutlich sichtbar war eine solche bei 10 Männchen (unter 50); bei 4 von ihnen lag der Beginn in der 4., bei je 3 in der 3. und 5. Woche nach Bestrahlung. Die Sterilitätsperiode ist von verschiedener Dauer, sie umfaßt etwa 3—4 Wochen, wenn auch der Einsatz der wiedererlangten Fertilität manchmal infolge herabgesetzter Decklust nicht deutlich erkennbar ist. Meist aber geht diese mit dem Vorhandensein befruchtungsfähiger Spermien parallel. Bei den übrigen Versuchstieren ging die Neubildung von Spermatozoen schneller vor sich und eine deutliche Abgrenzung ist nicht möglich. Dabei dürften auch individuelle Schwankungen eine große Rolle spielen.

Tabelle 4. Beginn und Ende der Sterilitätsperiode.

♂	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche	nach Bestrahlung
0		+ −	−	−	− −	− −	+ + +	
1	+	−	− (±)	−	−	− − − −		+ + + + +
3		+ −	+ + −	+ − −	−	− − −	− + +	+
5	+	−	−	+		−	− −	+ + + +
10			+	− −	− −	− −	− +	+ +
29			+ +	−		− − − +		+
48[1]				−		−		+
52		(+) (±)	(±) (−)	(−)	−	−	− − +	+
57		+ (−)	+ (±)	+	(−) (−) (−)	+ +		
65		(+) (+)	(±) (−)	−	− (−) (−)	−	− − +	− + +

\+ fertil, − steril, ± nicht voll fertil. Zeichen in Klammern: Eileiterergebnisse.

3. Deckerfolge.

Versucht man eine Beziehung herauszufinden zwischen der Reihenfolge der Deckungen und dem Deckerfolg, so läßt sich feststellen, daß etwa die 5. Deckung die erste sterile ist (Versuchsserie II bei 13 Böcken mit insgesamt 53 Deckungen). Doch ist das nicht durchgehend der Fall. In der ersten Serie, die ein größeres Material umfaßt, ist die Verschiedenheit größer. Hier war auffallend, daß oft, d. h. bei 9 von 32 Böcken die erste Deckung nach der Bestrahlung steril war, eine Beobachtung, die vereinzelt auch von Brenneke gemacht wurde.

Die äußerlich sichtbaren Bestrahlungsfolgen, eine gewisse Mattigkeit der Mäuse, sind bereits wenige Stunden nach der Bestrahlung wieder

[1] Erst ab 5. Woche angepaart.

behoben. Die Anpaarung fand noch am gleichen Tage statt und bereits am nächsten Morgen waren viele Weibchen gedeckt. Die Decklust war in der 1. und 2. Woche besonders groß, ließ von der 3. Woche an bei den meisten Tieren nach, um, von einigen Ausnahmen abgesehen, in der 6. Woche ihr Minimum zu erreichen; 27 Deckungen gegenüber 115 in der 1. Woche bei gleichbleibender Versorgung mit neuen Weibchen. Nach diesem Zeitpunkt ist das Nachlassen der Decklust behoben und ziemlich plötzlich finden von der 7. Woche an wieder häufigere Deckungen statt, deren Zahl später, ab 10. Woche, wieder etwas abklingt. Diese Erscheinung steht sicher in Zusammenhang mit dem nun wieder normalen Funktionieren der Spermiogenese, da das histologische Bild uns zu dieser Zeit das Wiedereinsetzen normaler Tätigkeit des Keimepithels zeigt und scheint ein Beweis zu sein für den Zusammenhang sexueller Aktivität und Aktivität des Keimepithels.

Über die Erfolge der Deckungen gibt Tabelle 5 und Abb. 2 Auskunft. Von den insgesamt 520 beobachteten Deckungen führten im ganzen 69% zur Befruchtung. Diese 69% enthalten Zahlen, welche stammen aus

1. reellen Würfen,
2. Sektionsergebnissen,
3. Eileiterprüfungen.

Tabelle 5. Deckungen und Befruchtungen.

Woche	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	im ganzen
Zahl der Deckg.	115	59	56	47	30	27	49	47	37	19	13	15	6	520
Befruchtungen in % der Deckg.	69	62	80	70	66	44	48	72	94	84	84	73	100	69

Wenn man die Kontrollzahl von 77,4% erfolgreicher Deckungen (Material P. Hertwig), d. h. hier, solcher Deckungen, die zum Wurf führten, damit vergleicht, so sieht man, daß schon in den ersten 14 Tagen eine Differenz von 10% zwischen den erhaltenen und den Kontrollwerten besteht. 80% aller Deckungen in der 3. Woche führten zur Befruchtung, was der Normalleistung entspricht. Dann aber läßt der Deckerfolg sehr nach; nur 44% zur Befruchtung führende Deckungen in der 6. und 48% in der 7. Woche! Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Vergleichszahl von 77,4% nicht eigentlich meinen Zahlen entspricht, da diese nur die wirklich erfolgten Würfe erfaßt, in meinen Zahlen aber auch die Ergebnisse von Eileiterprüfungen enthalten sind; für den Fall, daß befruchtete Eier gefunden wurden, diese als prospektive Würfe,

als Deckerfolge gewertet wurden. Es ist aber bekannt, daß eine Differenz besteht zwischen der Zahl befruchteter Eier und der Wurfzahl.

Unterschied zwischen der Zahl der anfangs normal gefurchten Eier und der Wurfgröße:

normal gefurcht 7,4 (Brenneke)
Wurfgröße 5,9 (P. Hertwig)

Den 77% des Kontrollmaterials entspricht daher nur die Zahl, die die zum Wurf führenden Deckungen angibt. Diese gewöhnlich als erfolgreich bezeichneten Deckungen sind in Tabelle 6 dargestellt und die entsprechende Kurve mit der ersten gemeinsam in Abb. 2.

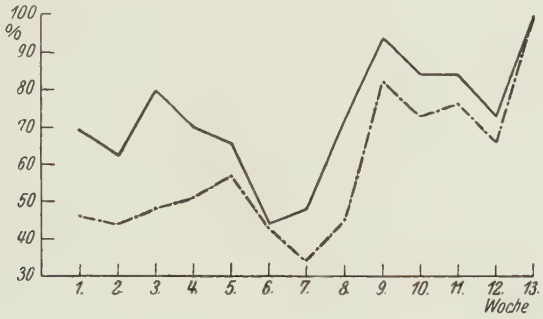

Abb. 2. Deckerfolg.
——— Prozent zur Befruchtung führende Deckung
–·–·– Prozent zum Wurf führende Deckung.

Tabelle 6. %-Satz zum Wurf führender Deckungen.

Woche	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	im ganzen
Deckungen	115	59	33	27	21	16	43	44	34	19	13	15	6	444
reelle Würfe	53	26	16	14	12	7	15	20	28	14	10	10	6	231
in %	46	44	48	51	57	43	34	45	82	73	76	66	100	52,02

Es sind hier die Deckungen abgezogen, die in der Eileiteruntersuchung verwertet wurden.

Von insgesamt 444 Deckungen wurden 231 reelle Würfe erhalten oder, 48% aller Deckungen waren also praktisch erfolglos, d. h. über doppelt so viel als bei den angeführten Kontrollen, bei denen 22% erfolglos waren. Die Verteilung der Versager auf die einzelnen Wochen ist aus Tabelle 6 ersichtlich.

Der zwischen beiden Kurven befindliche Raum in Abb. 2 gibt ihre Häufigkeit an. Sie sind besonders zahlreich in den ersten 4 Wochen

und scheinen danach abzunehmen. Der Grund dazu liegt darin, daß überhaupt sehr wenige Deckungen in dieser Zeit vorkamen (27 gegenüber 115 in der 1. Woche). Die erfolglos verlaufenen Deckungen sind in zwei Gruppen zu unterteilen: solche, die wenigstens Anzeichen einer Trächtigkeit bei den betreffenden Weibchen zur Folge hatten und die, bei denen dies nicht der Fall war. Die Trächtigkeitsversager im Prozentsatz der Befruchtungen zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7.

Trächtigkeitsversager in Prozenten der Befruchtungen.

Woche	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
	33	29	15	12	10	—	13	35	11	12	9	9	0

Der Ausfall der Versager in der 6. Woche beruht ebenfalls auf dem zu geringen Zahlenmaterial. Sehr zahlreich sind also Trächtigkeiten, die nicht zum Wurf führen, in den beiden ersten Wochen, sowie in der 8. Woche. Auf die Gesamtzahl aller Befruchtungen bezogen, führten von 363 Befruchtungen 74, d. h. 20,38%, zur Trächtigkeit, auf die kein Wurf folgte.

Die meisten Trächtigkeitsversager sind zu einer Zeit zu finden, die unmittelbar vor bzw. nach der Hauptschädigungszeit liegt. Dies legt den Schluß nahe, daß die in dieser Übergangsperiode zum Verbrauch gelangten Spermien zwar nicht ihre Befruchtungsfähigkeit eingebüßt haben, aber eine auf späterem Entwicklungsstadium letal wirkende genetische Veränderung erfahren haben.

4. Implantationsgröße.

Auch die unter Einbeziehung der 0-Würfe ermittelte korrigierte Wurfgröße ist noch nicht absolut aufschlußreich für die Fertilität im engeren Sinne, denn in ihr sind ja nur die Daten über die normal ausgetragenen Embryonen enthalten. Bei einer Feststellung der Implantationsgröße wären auch die bereits im Embryonalstadium abgestorbenen Früchte zu berücksichtigen, auf deren Vorhandensein man bei Sektion aus Plazentaresten oder Implantationsstellen schließen kann. Leider sind die Zahlen, die ich hierfür bringen kann, nicht ausreichend, um ein klares Bild zu ergeben, da erfolgreiche Deckungen in der Zeit zwischen 3. und 7. Woche zu selten waren. Die aus Sektionsergebnissen stammenden Zahlen sind folgende: Tabelle 8. Sie beziehen sich auf die 7.–10. Woche und gehen denen für reelle Wurfgröße parallel, was nicht verwunderlich ist, da es sich hier bereits um die Periode der wiedererlangten Fertilität handelt.

Tabelle 8. Implantationsgröße.

	7. Woche	8. Woche	9. Woche	10. Woche
Anzahl der Trächtigkeit	10	25	15	9
normale Embr. (ex. Sekt.) u. Implant.-Stellen	54	139	114	61
Durchschnitt	5,8	5,56	7,6	6,78
	± 0,77	± 0,58	± 0,64	± 0,72

II. Beobachtungen über

1. Befruchtungsfähigkeit.

Nachdem die Tabellen und deren Deutung ein allgemeines Bild über die Schwankungen der Fertilität nach Bestrahlung gegeben haben, gilt es, die Ursachen für die Herabsetzung festzustellen, da diese, wie bereits hervorgehoben, recht verschiedener Art sein können. Zuerst ist die Befruchtungsfähigkeit der Spermien in Erwägung zu ziehen. Einen Aufschluß darüber gibt nur die Untersuchung über die frühesten Entwicklungsstadien der Eier. Da sich normale Eier 24 Stunden nach erfolgter Befruchtung im Zweizellenstadium befinden, kann man an Eileiterschnitten die Anzahl der ovulierten und geteilten Eier feststellen und so auf die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen schließen. Für die ersten 14 Tage war eine solche Untersuchung nicht nötig, da wir aus den Arbeiten von P. Hertwig und Brenneke wissen, daß in dieser Zeit die Befruchtungsfähigkeit der im Nebenhoden gespeicherten Keimzellen nicht herabgesetzt ist. Die folgenden Untersuchungen beziehen sich daher auf Deckungen aus der Zeit von der 3.—9. Woche nach Bestrahlung. Im allgemeinen lassen sich nur brünstige Weibchen decken, doch waren unter den 107 Weibchen, die ich daraufhin untersuchte, einige (14,01%), die gedeckt worden waren, ohne ovuliert zu haben, bei denen also keine Eier im Ovidukt gefunden wurden. Die Annahme, daß es sich bei diesen um in Hochbrunst angepaarte Weibchen handelte, bei denen die Eier überreif gewesen und vielleicht den Ovidukt bereits passiert hatten, scheint nicht zuzutreffen; denn von diesen 15 Tieren waren nur 5, die sofort nach der Anpaarung gedeckt worden waren.

Von den übrigen Weibchen waren 2 wegen technischer Mängel nicht zu verwerten, so daß 90 Weibchen als Versuchsmaterial übrig bleiben. Darunter waren 18 Kontrollen. Bei ihnen waren 10,36% der Eier unbefruchtet, während der Prozentsatz bei den Versuchstieren wesentlich höher lag: 44,07%. Die Zahl der ovulierten Eier betrug im Durchschnitt 8,04 $\pm$ 0,28, doch dürfte sie in Wirklichkeit etwas höher sein, da ich nur die völlig sicher als befruchtet oder unbefruchtet erkennbaren Eier auszählte.

Über die Verteilung unbefruchteter Eier auf die einzelnen Wochen gibt Tabelle 9 Aufschluß:

Tabelle 9. Wochenweise Verteilung unbefruchteter Eier.

Woche	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	Summe
befruchtete Eier	131	77	25	14	23	23	23	316
unbefruchtete Eier	29	87	29	81	15	2	6	249
% der unbefruchteten	19,33	53,04	53,70	85,26	39,47	8,00	20,68	44,07

Kontrolle: befruchtet 147, unbefruchtet 17, % 10,36

Der Prozentsatz nicht befruchteter Eier liegt in der 3. Woche immerhin über dem Kontrollwert und steigt in den folgenden Wochen dann erheblich an. Über die Hälfte der ovulierten Eier sind in der 4. und 5. Woche unbefruchtet geblieben, in der 6. Woche sind es sogar 85%! Auch die 7. Woche ergab einen Wert, der wesentlich über dem Kontrollwert liegt; ab 8. Woche erfolgt eine Ausgleichung an diesen; wegen des relativ kleinen Materials in dieser Zeit erscheint mir die letzte Zahl (20,68% in der 9. Woche) einen extrem hohen Wert darzustellen. Die Zeiten, in denen die Befruchtungsfähigkeit der Spermien am stärksten herabgesetzt zu sein scheint (3.—7. Woche), fallen zusammen mit den Wochen, in denen die Wurfgröße am stärksten herabgesetzt ist (3.—6. Woche). Der Tiefpunkt liegt für die Wurfgrößenkurve ebenso wie für die Befruchtungskurve (Abb. 3) in der gleichen Zeit. Dabei ist der starke Abfall der zweiten Kurve in der 6. Woche auffallend, da ihr kein annähernd ähnlicher der Wurfgröße gegenübersteht. Trotzdem besteht große Gleichartigkeit zwischen beiden und ich ziehe daraus den Schluß, daß die mangelnde Befruchtungsfähigkeit der Spermien die Herabsetzung der Wurfgröße in der 3.—7. Woche zum größten Teil verursacht.

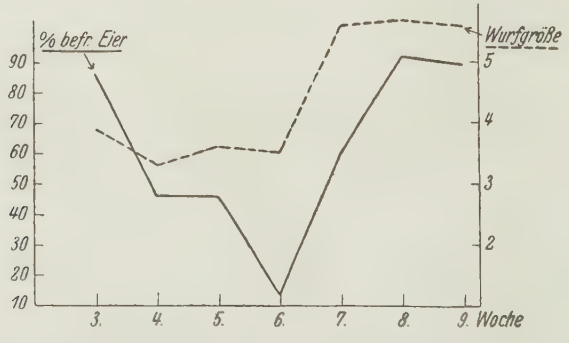

Abb. 3. Prozentsatz befruchteter Eier verglichen mit der Abnahme der Wurfgröße.

Betrachtet man die Eileiterergebnisse statt auf den Befruchtungserfolg bei den einzelnen Eiern jetzt auf den Erfolg pro gedecktes Weibchen, so erhält man die Resultate der Tabelle 10.

Tabelle 10. Befruchtungserfolg auf Weibchen bezogen.

Woche	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	im ganzen
Alle Eier oder mindestens $^3/_4$ befruchtet	17	8	2	1	4	3	2	37
Alle Eier unbefruchtet oder höchstens $^1/_4$ befruchtet	6	13	4	10	1	0	1	35
unbefruchtete Eier in %	26	61	66	90	20	0	33	48

Die Tiere, bei denen sämtliche oder mindestens drei Viertel aller vorhandenen Eier befruchtet waren, stehen in der oberen Reihe; die ihnen entsprechenden mit unbefruchteten Eiern darunter. Trotz des zahlenmäßig kleinen Materials ist deutlich die Abnahme der Zahl der Weibchen zu erkennen, bei denen auf Grund befruchteter Eier Würfe zu erwarten sind. Die herauszulesende Kurve nähert sich dem Wert 1 in der 6. Woche und steigt von da wieder an. Der Anstieg wäre zweifellos deutlicher, wenn nicht die Anzahl der Deckungen und damit der untersuchten Objekte relativ gering gewesen wäre. Dasselbe gilt für den Wert 4 der 5. Woche bei den Weibchen der unteren Reihe.

Es stimmt gut mit den Wurfergebnissen überein, daß in der 8. und 9. Woche keine Weibchen ausschließlich unbefruchtete Eier hatten, während in der 4.—6. Woche im ganzen 14 Weibchen ausschließlich ungeteilte Eier aufwiesen. Diesem Höhepunkt an Minus-Eiern entspricht gleichzeitig eine Abnahme von ausschließlich befruchteten Eiern von 17 nach 1 hin. Auch dies Ergebnis führt zu dem gleichen Schluß, den ich vorhin ziehen konnte: Die Nichtbefruchtungsfähigkeit oder möglicherweise das Fehlen der Spermien verursacht weitgehend die Herabsetzung der Wurfgröße.

2. Vorrat an Sperma.

Über das Vorhandensein von Sperma gibt der Hodenquerschnitt Aufschluß. Die im Abstand von 3—7 Tagen vorgenommenen Fixierungen ergaben folgendes: Der Hoden enthält während der ersten 14 Tage nach Bestrahlung Spermien in normaler Menge; vom 16. Tage an macht sich die Abwanderung durch Verbrauch oder bloßes Abfließen der Spermatozoen bemerkbar. Es fehlt der Nachschub vom Keimgewebe her und die Zahl der Spermatozoen nimmt erheblich ab. Es tritt schließlich am 39. Tage der Augenblick ein, in dem alles Sperma aus dem Hoden

verschwunden ist. Noch eine Woche später ist einer der beiden untersuchten Hoden frei von fertigen Keimzellen, der andere führt sie in sehr geringer Anzahl (siehe Abb. 4). Am 53. Tage ist erst wieder eine normale Spermienmenge im Hoden ausgebildet vorhanden (siehe Tabelle 14 Hodenbestandteile). Wenn man die Zeit der Sperma-Armut zwischen dem 16. und 39. Tag und dem Fehlen von Spermatozoen bis etwa 46. Tag vergleicht mit der Periode herabgesetzter Fertilität vom 15.—42. Tag, so ergibt sich eine völlige Übereinstimmung.

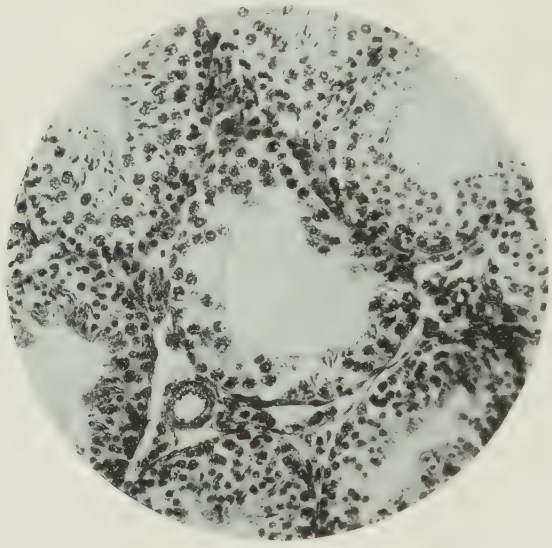

Abb. 4. Hodenquerschnitt praktisch leer von Spermien. Vergr. 195fach.

Wie macht sich nun diese etwa vierzehntägige Ausfallsperiode im Nebenhoden und Nebenhodenschwanz bemerkbar? Der Nebenhoden ist bei den meisten 200 r-Bestrahlten bis zum 21. Tag prall mit Sperma angefüllt; bei einigen nimmt die Menge schon eher ab, doch ist bei allen in der Zeit vom 32.—39. Tag der Nebenhoden praktisch frei von Keimzellen. Dafür sieht man zugrunde gegangene Zellen in größerem Umfang während der gleichen Zeit, ja über diese hinausreichend vom 26. bis 53. Tag. Der Unterschied zwischen den sexuell aktiven und inaktiven Böcken entsprach nicht meiner Erwartung, nämlich daß bei letzteren länger Sperma vorhanden sein würde, als bei denen, die sexuell aktiv gewesen waren. Im Gegenteil trat bei manchen unter ihnen sogar schon eher eine Abwanderung des Spermienvorrats nach dem Nebenhodenschwanz ein, die bei diesen Tieren also auf ein Abfließen des Sper-

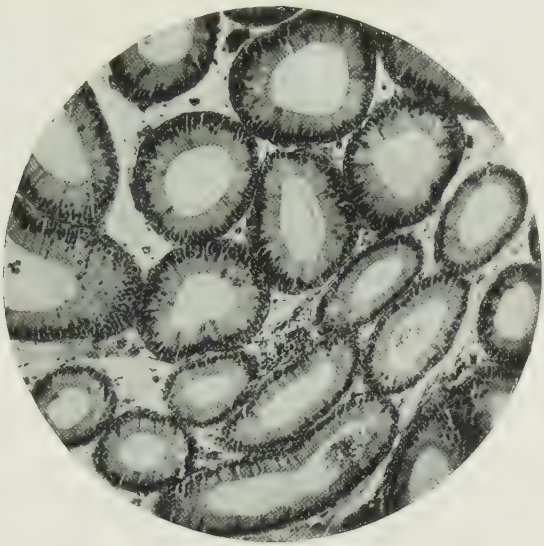

Abb. 5. Nebenhodenkopf frei von Spermien. Vergr. 300fach.

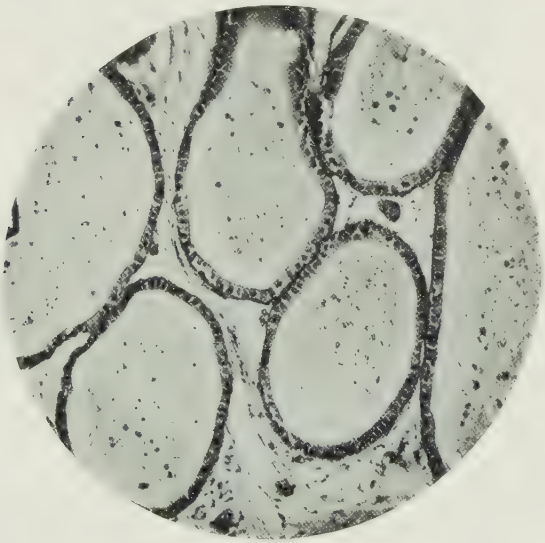

Abb. 6. Nebenhodenschwanz mit zugrunde gegangenem Zellmaterial gefüllt. Vergr. 300fach.

mas auch ohne Ejakulationen hinweist. An die keimzellenfreie Periode schließt sich die der allmählichen Wiederauffüllung des Nebenhodens an, die abschnittsweise vor sich geht (siehe Abb. 5 u. 6).

Die Abb. 7, die einen Nebenhodenlängsschnitt 89 Tage nach Bestrahlung darstellt, zeigt deutlich einen scharf abgegrenzten Bezirk im Nebenhodenkopfteil, der noch immer — 12 Wochen nach der Bestrahlung! — völlig frei von Spermien ist. Die Füllung im mittleren Teil ist mäßig, nach dem Schwanzteil hin normal. Ein nicht zu kleiner Sektor, etwa ein Viertel des Nebenhodens umfassend, wurde bei allen in diesem Stadium untersuchten Objekten, und zwar jedesmal an der gleichen Stelle ohne Sperma gefunden. Daraus kann man schließen, daß die Zufuhr von Sperma aus dem Hoden durch mehrere, mindestens zwei Kanälchen erfolgt, die jeder einen in sich abgeschlossenen Bezirk des

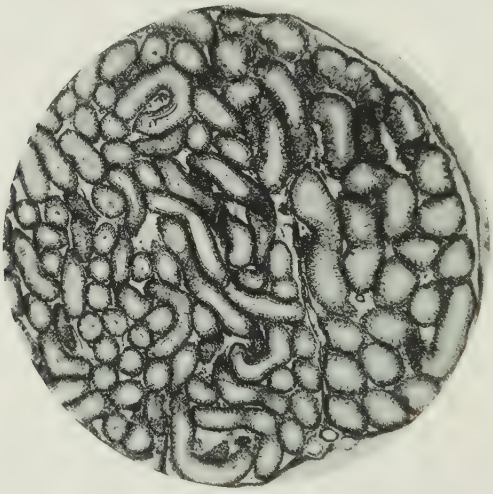

Abb. 7. Nebenhodenkopf 89 Tage nach Bestrahlung im rechten Bildfeld. Kanälchen ohne Spermatozoen. Vergr. 34fach.

Nebenhodens mit Keimzellen versorgen. Da die Füllung der verschiedenen Abschnitte des Nebenhodens ungleich erfolgt, muß auch die Versorgung der zuführenden Kanälchen eine ungleiche sein. Ein Teil des Hodens muß demnach wesentlich später mit der Produktion von Keimzellen beginnen. Auf Hodenlängsschnitten, die der Mitte des ganzen Organs entstammten, waren jedoch erhebliche regionale Unterschiede im Einsetzen der Repopulation nicht zu bemerken. Es ist daher auch möglich, daß der Nebenhoden nicht aus einem einzigen gewundenen Kanälchen besteht, sondern daß Querverbindungen zwischen den einzelnen Windungen vorhanden sind, und sich so das verschiedene Füllungsbild erklären ließe.

Die entsprechende Untersuchung des Samenspeichers des Neben-

hodenschwanzes zeigte, daß es hier nicht zu absoluter Spermalosigkeit kommt, doch ist die Abnahme der Spermamenge von der 4. Woche an deutlich. Sehr lange dauert es, bis der anfängliche Füllungsgrad wieder erreicht ist. Erst vom 75. Tage an (11. Woche) ist er im Nebenhodenschwanz hergestellt. In der ganzen Zeit macht er in seiner Füllung einen weniger gestörten Eindruck als der Nebenhoden selbst (siehe Abb. 6).

Ausstriche vom Nebenhoden und Nebenhodenschwanz wurden bei jeder Sektion gemacht, um etwaige morphologische Veränderungen der Spermatozoen festzustellen. Spermien-Kopfanomalien wurden häufiger in der Zeit zwischen 16. und 53. Tag festgestellt, im einzelnen aber nicht ausgezählt. Es handelte sich um Abweichungen von der Normalform, wie sie im Typ ähnlich von Stiasny-Generales bei menschlichen Spermien beobachtet wurden; die Köpfe sahen aus wie abgebrochen oder verdickt, Schlingenbildungen der Schwänze in Form einer 8 kamen häufig vor, ebensowohl als Folge gegenseitiger Verschlingung das Abreißen der Köpfe und das Aneinanderlegen mehrerer Spermatozoen, so daß der Eindruck mehrschwänziger Gebilde entsteht (siehe Abb. 8).

Abb. 8. Anormale Spermatozoen. Köpfe, zum Teil ohne Schwanz. Nr. 1 in Reihe 1 normal. Vergr. etwa 1200fach. Schwänze relativ zu kurz gezeichnet.

D. Ursachen der herabgesetzten Fertilität

1. In den beiden ersten Wochen nach Bestrahlung.

Bei der Besprechung der Ursachen der oben dargestellten Fertilitätsherabsetzung ist zu unterscheiden zwischen der Herabsetzung in den ersten 14 Tagen, wo die Differenz zu den Kontrollen 1,52 beträgt und den darauffolgenden 4 Wochen, wo sie zwischen 2,74 und 3,25 liegt. Im ersten Fall sind solche Zellen zur Befruchtung gelangt, die zur Zeit der Bestrahlung bereits als fertige Spermien vorhanden waren, während es im zweiten Fall solche waren, die in einem früheren Entwicklungsstadium, etwa als Spermatogonien oder Spermatocyten der Bestrahlung ausgesetzt waren. Die Wirkung der Strahlen auf die fertigen Mäuse-

spermien ist bekannt; nach den Untersuchungen von Brenneke wurden in den Eiern, die mit bestrahltem Sperma befruchtet waren, Nebenkerne gefunden, die zurückzuführen sind auf strahleninduzierte Chromosomenbrüche oder Aberrationen. Eier mit Nebenkernen gelangen in der Regel nicht zur Einbettung. Die Häufigkeit der Nebenkernbildung ist bekannt, sie steigt ungefähr proportional der Strahlungsintensität. Legen wir die Zahlen von P. Hertwig und Brenneke, die einen Strahlenbereich von 800—2200 r umfassen, zugrunde und interpolieren wir die Werte für 200 r, so kann man annehmen, daß nach 200 r-Bestrahlung im Zweizellenstadium etwa 88% der Eier normal gefurcht, der Rest etwa mit Nebenkernen versehen und nicht entwicklungsfähig ist. Durch eine solche Schädigung wäre eine Wurfgrößenherabsetzung auf 7,08 erklärt. Die tatsächliche Wurfgröße betrug in meinem Versuch 4,97. Die Differenzen zwischen diesen Zahlen der zwei geteilten Eier und den Wurfgrößen zeigen, daß weitere Ausfälle hinzukommen. Bei den Kontrollen beträgt diese Differenz 0,80, bei den Bestrahlten 2,11; woraus deutlich hervorgeht, daß der Unterschied und die Senkung der Wurfgröße bei 200 r auf letalen Schädigungen des Genoms beruhen muß, die in der Embryonalentwicklung sich auswirken.

Tabelle 11. Embryonalentwicklung nach 200-r-Bestrahlung.

	200 r	Kontrolle
1. Zahl der ovulierten Eier	8,04	8,04
2. Normal gefurcht im 2-Zellen-Stadium . . .	7,08	7,40
3. Wurfgröße	4,97	6,60
Differenz 2/3	2,11	0,80

Die für 200 r erhaltenen Zahlen bilden eine weitere Stütze für die These der Proportionalität von Strahlendosis und Keimschädigung. Setzt man sie in die von P. Hertwig und Brenneke aufgestellte Tabelle ein, so führen sie die Kurve b gradlinig weiter. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß meine Werte auf die Kontrolle 5,7 berechnet sind; die absoluten Zahlen sind für Kurve b etwas höher, für Kurve c etwas niedriger als in der Abbildung 9 angegeben.

2. In der 3.—6. Woche.

Die Senkung der Wurfgröße während der 3.—6. Woche ist gleichfalls als Resultat mehrerer Ursachen anzusehen. Eine davon ist die herabgesetzte Befruchtungsfähigkeit oder das Fehlen der Spermatozoen. Nach Tabelle 9 waren in der 4. und 5. Woche über 50% der Eier un-

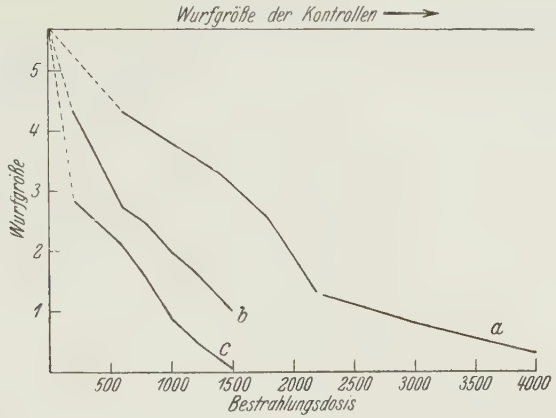

Abb. 9. Verhältnis von Bestrahlungsdosis und Wurfgröße während der beiden ersten Wochen. *a* 2 geteilte Eier, *b* reelle Würfe, *c* einschließlich 0-Würfe.

befruchtet geblieben; die 6. Woche zeigt mit 85% unbefruchteter Eier den Höhepunkt mangelnder Befruchtungsfähigkeit der Spermien; Weibchen mit ausschließlich unbefruchteten Eiern kamen nur in der 4.—6. Woche nach Bestrahlung vor, während andererseits in der Folgezeit kein Weibchen nur unbefruchtete Eier aufwies. Der normale Prozentsatz unbefruchteter Eier (10,36) wurde schon in der 3. Woche übertroffen (19,33) und erst in der 8. wieder erreicht. Die Tabelle 12 zeigt aber zugleich, daß eine einfache Proportionalität zwischen Wurfgröße und Prozentsatz unbefruchtet gebliebener Eier nicht besteht. Dagegen spricht z. B. die große Differenz zwischen 7. und 8. Woche in bezug auf die Prozentzahlen bei unwesentlichem Unterschied der Wurfgröße.

Tabelle 12. Beziehung zwischen Wurfgröße und Prozentsatz unbefruchteter Eier.

	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche
Wurfgröße	3,86	3,25	3,64	3,50	5,64	5,70
% unbefruchtete Eier. .	19,33	53,04	53,70	85,26	39,47	8,00

Siehe auch Kurve Abb. 3.

Man kann aber sicher daraus schließen, daß die niedrigen Wurfgrößen zu einem großen Teil auf die herabgesetzte Funktionsfähigkeit des Spermas zurückzuführen sind. Diese Herabsetzung ist

1. bedingt dadurch, daß nicht genügend Sperma in der betreffenden Zeit vorhanden ist. Eine solche spermafreie Zeit im Hoden und Nebenhoden ist auch nach Applikation von 200 r vorhanden; in der 5. Woche

weisen beide Organe höchstens vereinzelt und nur noch in wenigen Tubuli Spermatozoen auf, so daß sie als praktisch frei zu bezeichnen sind. Die Befruchtungsfähigkeit des überhaupt vorhandenen Spermas wird.

2. beeinträchtigt durch das Auftreten sichtbarer morphologischer Veränderungen, die in der 4.—7. Woche am zahlreichsten sind. Auch im normalen Hoden kommen solche Anomalien vor. Entscheidend für die Befruchtungsfähigkeit des Spermas ist ihre Anzahl. Wir wissen, daß beim gesunden fertilen Mann 80—85% normale Spermatozoen vorhanden sind. Das Verhältnis bei der Maus dürfte entsprechend sein.

3. Als drittes Moment kommt ein mechanisch wirkendes hinzu: Die Behinderung der normalen Spermatozoen durch die zahlreichen degenerierenden Zellelemente, die in das Lumen der Tubuli abgestoßen und mit dem Sperma vermischt werden.

Den Anteil jeder der drei genannten Ursachen abzugrenzen dürfte sehr schwierig, wenn überhaupt möglich sein. Die hier erörterten Ursachen der Fertilitätssenkung genügen aber, wie oben erwähnt, noch nicht zu ihrer völligen Erklärung, denn es besteht ja eine Differenz zwischen der Zahl normal befruchteter Eier im Zweizellenstadium und der Wurfgröße, die in der 3.—6. Woche besonders auffallend ist: bei annähernd gleicher Wurfgröße bestehen erhebliche Unterschiede im Prozentsatz befruchteter Eier. Die Zygotensterblichkeit ist besonders groß in der 3. Woche in der Zeit, in der Spermien zur Befruchtung kommen, die als Spermiden der Bestrahlung ausgesetzt waren. Die als Spermiocyten bestrahlten Keimzellen haben eine weniger starke Letalität zur Folge (4. und 5. Woche); am geringsten erscheint sie bei den als Spermatogonien bestrahlten Spermien, die etwa vom 31. Tage an zum Verbrauch gelangen. Es ist wohl anzunehmen, daß Spermatogonien mit geschädigtem Genom frühzeitig eliminiert werden, worauf degenerierende Reifeteilungen hinweisen; während die Ausschaltung strahlengeschädigter Spermiden erst bei der nächsten Teilung, also nach erfolgter Befruchtung, erfolgt, so daß hier die Zygotenletalität wesentlich erhöht erscheint.

E. Über die F_1-Nachkommen der Bestrahlten.

An den F_1-Nachkommen der bestrahlten Mäuse waren bei ihrer Geburt keine Besonderheiten zu erkennen. Die Summe aller geworfenen Tiere betrug 771, darunter waren 31 totgeworfene, oder 4,02%. Auch auf das Geschlechtsverhältnis hatte die Bestrahlung keinen Einfluß ausgeübt, wie aus der Tabelle 13 hervorgeht.

Tabelle 13. Geschlechtsverhältnis der F_1-Mäuse.

Woche	♀	♂	
1	112,5	103,6	(rechts vom Komma
2	73,5	71,2	die tot geworfenen)
3	25,1	26,1	
4	23,2	23,1	
5	10	11	
6	6	9	
7	13	9	
8	11,2	10,1	
9	32,2	31,3	
10	23	29	
11	19	18	
12	20	33	

Summe: GV 384 : 387

Die Weiterzucht der F_1 wurde nicht vorgenommen, da sie zu wenig erfolgversprechend schien. Die Dosis von 200 r ist sicher zu niedrig, als daß bei einer beschränkten Zahl von F_1-Tieren Mutationen zu erwarten gewesen wären.

F. Das histologische Hodenbild.

1. Material.

Zur Aufnahme des histologischen Hodenbildes wurden 26 Mäusehoden untersucht. Je zwei wurden gleichzeitig in bestimmten Abständen nach Bestrahlung fixiert, von denen der eine von einem sexuell inaktiven Bock stammte, der andere häufige Ejakulationen gehabt hatte. Dabei sollte festgestellt werden, ob durch den Verbrauch von Sperma das Tempo der Spermiogenese beeinflußt wurde. Diesbezügliche Unterschiede sind, wie oben erörtert, nicht festgestellt worden. Bei jedem der beiden Paarlinge verschwanden bzw. tauchten die betreffenden Zellarten gleichzeitig wieder auf. Die ersten beiden Hoden waren am 4. Tage, der zuletzt untersuchte am 75. Tage nach Bestrahlung fixiert worden. Die Zeitabstände zwischen den übrigen Fixierungen betrugen 3 4 Tage, von der 4. Woche an 7 Tage, so daß eine Übersicht über die histologischen Veränderungen im Hoden während eines Zeitraumes von 11 Wochen gewonnen wurde. Der Hoden nimmt langsam in seinem Umfang ab, als Folge der allmählichen Entleerung von Keimmaterial, und hat sein normales Volumen erst in der 10. Woche wieder erreicht.

2. Normaler Hodenaufbau.

Über die verschiedenen Zelltypen im Mäusehoden ist folgendes zu sagen: Nach Regaud, dem wir die grundlegenden Arbeiten verdanken, unterscheidet man bei den Spermatogonien zwei Sorten: Staub- und Krustenspermatogonien. Der Kern der ersteren ist von gleichmäßiger Beschaffenheit, er enthält einen meist deutlich sichtbaren Nucleolus, wodurch diese Zellen, die als heller und dunkler Typ vorkommen, sich immer von den Sertolizellen, deren Kerne zwei Nucleoli besitzen, unterscheiden lassen. Im Gegensatz zu ihnen ist bei den Krustenspermatogonien das Chromatin im Kern differenziert, das Innere erscheint leer und nur am Rande des Zellkerns ist krustenartig Chromatin sichtbar. Diese Zellen sind, wie vorher erörtert, solche Spermatogonien, die Vorstufen einer Prophase darstellen. Die Längsachse der manchmal sehr großen Kerne verläuft stets parallel zur Hodenkanälchenwand; ihre Teilungsebene steht senkrecht zu dieser, ebenso wie bei den beobachteten Mitosen, die an der gleichen Stelle, in der randlichen Zellschicht, zu finden sind. Von beiden Spermatogoniensorten gibt es Klassen von verschiedener Größe. Nach P. Hertwig handelt es sich bei ihnen um die Ergebnisse von Vermehrungsteilungen der Spermatogonien, welche die zu Spermatocyten sich differenzierenden Zellen liefern. Die undifferenziert bleibenden Ruhespermatogonien, die Stieve als »unentwickelte Hodenzellen« bezeichnet, sind erheblich strahlenresistenter als die übrigen Keimzellelemente. Von ihnen nimmt die Repopulation des Hodens ihren Ausgang.

Die aus der kleinsten, stark dunkle Kerne besitzenden Spermatogonienklasse hervorgehenden jüngsten Spermatocyten sind kenntlich an dem gegen Fixierung stark empfindlichen Kern, so daß oft infolge von Schrumpfung und Chromatinzusammenballung asterförmige Kerne sichtbar sind. Stets eindeutig erkennbar sind die nächstfolgenden Stadien der heranwachsenden Spermatocyten und Spermatiden.

3. Frühere Versuche.

Die Folgen der Hodenbestrahlung durch Röntgenstrahlen sind seit 1903 bekannt, als Albers-Schönberg Kaninchen und Meerschweinchen verschiedene Dosen verabreichte. Für uns sind diese Untersuchungen lediglich von historischem Interesse. Eine Vergleichsmöglichkeit ist nicht gegeben, da die Dosierung damals weniger genau war und Albers fraktionierte Bestrahlung ausführte. In diesem Falle wird ja eine Keimzelle nicht auf dem gleichen Stadium von der jedesmaligen Bestrahlung betroffen, vielmehr hat sie sich in der zwischen den Bestrahlungen liegenden Zeit weiterentwickelt.

Wichtig für uns sind die sehr eingehenden Untersuchungen über die Röntgenschädigung von Regaud und seiner Schule; aus neuerer Zeit die Arbeit

von Langendorff (1936) an Mäusen und die von Schinz und Slotopolski (1925), die an Kaninchen durchgeführt wurden. Sie bestrahlten mit Dosen von 10% — 50 HED. und stellten 10% als die Dosis fest, die überhaupt noch eine erkennbare Schädigung verursachte. Wie aus früheren Arbeiten der gleichen Autoren hervorgeht, unterscheidet sich die Röntgenatrophie oder Nekrose des Hodens wesentlich von anderen Nekrosen, etwa der durch Ernährung verursachten. Bei beiden erfolgt eine Leerung des Organes von den einzelnen Zelltypen, die in Richtung zum Nebenhoden hin vom Hoden auswandern. Während jedoch bei der Ernährungsatrophie zuerst die Spermien, sodann Spermiden und Spermiocyten aus dem Hoden verschwinden und zuletzt erst die Spermatogonien, ist es bei dem durch Röntgen geschädigten Hoden umgekehrt. Hier fehlen zuerst die Vermehrungsspermatogonien und als letzte Zellart die fertigen Spermien.

4. Eigene Ergebnisse.

Histologie des Hodens nach 200 r Bestrahlung.

Nach 200 r Bestrahlung sind von den Elementen des Hodens ausnahmslos stets die Sertolizellen vorhanden. Sie sind in dem mit anderem Zellmaterial prall gefüllten Hodenkanälchen oft nicht so gut zu erkennen, wie in einem leeren, wo man meist den ganzen Zellkörper deutlich abgegrenzt sieht. Die Zahl der Sertolizellen variiert während der ganzen Beobachtungszeit nur geringfügig, in bezug auf gleichgroße Kanälchenquerschnitte; sie betrug im Durchschnitt etwa 20 pro Querschnitt. Man kann daraus ersehen, daß eine Schädigung der Sertolizellen nicht eingetreten ist. Die Konstanz ihres Vorhandenseins spricht vielmehr für ihre Unempfindlichkeit. — Die Daten über das Vorhandensein bzw. Fehlen der einzelnen Elemente sind in Tabelle 14 zu finden.

Tabelle 14. Hodenbestandteile nach 200 r Bestrahlung.

Tag n. Bestrahlung	4.	6.	9.	13.	16.	21.	26.	32.	39.	46.	53.	60.	67.	75.
Sertolizellen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Staubsp. gon.	·	·	·	+!	+	+!	+	+	+	+	+	+	+	+
große Krusten	–	–	–	·		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mitosen	–	–	·	–	+!	+!	+	·	+	+	·	+	+	+
kleine Krusten	–	–	–	+	+	+	+	+	+	·	+	+	+	+
dkl. Sp. gon.	–	–	·	·	+!	+!	+!	+	+	·	·	+	+	+
jg. Sp. Zyten	+	+	–	·	·	·	+	+!	+	+	+	+	+	+
Sp. cyten	+	+	+	+	·	·	+	+	+	+	+	+	+	+
Reifeteilg. I	+	+	+!	+	–	+	+	+!	+	+	+	+	+	+
Praespermatiden	+	+	+	+	+	–	·	+	+	+	·	+	+	+
Reifeteilg. II		+	+	+	–	–	–	·	·	–		+	+	+
Spermatiden	+	+	+	+	+	·	·	+!	+	+	+	+	+	+
Spermien	+	+	+	+	·	·	·	·	–	–	+	+	+	+

+ vorhanden, +! zahlreich, · vereinzelt, – fehlen

Aus ihr geht hervor, daß Staubspermatogonien in keinem der untersuchten Hoden je völlig fehlen, doch ist ihre Zahl bis zum 9. Tage sehr viel niedriger als in der folgenden Zeit (absolute Zahlen in Tabelle 15).

Tabelle 15. Zahl der Staubspermatogonien (Auszählung von je zwölf Kanälchen).

Tag nach Bestrahlung	Hoden Nr.	Staubspermat.	Tag nach Bestrahlung	Hoden Nr.	Staubspermat.
4	1	9	26	13	32
6	3	6	26	14	41
6	4	3	32	15	43
9	5	24	32	16	49
9	6	8	39	17	49
13	7	48	39	18	56
13	8	74	46	20	46
16	9	67	53	23	29
16	10	4	53	24	33
21	11	85	60	25	37
21	12	29	65	26	51
Kontrolle		60	Kontrolle		60

Am 13. und 21. Tage wiesen je ein Hoden besonders zahlreiche Staubspermatogonien auf; der Beginn vermehrter Teilungstätigkeit schwankt individuell; Hoden Nr. 10 von einem sexuell inaktiven Bock zeigt mit nur vier Staubspermatogonien in zwölf Kanälchenquerschnitten und starker Destruktion des ganzen Hodenquerschnittbildes, daß die Schädigung der Staubspermatogonien sich länger auswirkt als bei Nr. 9, der am gleichen Tage fixiert, von einem sexuell tätigen Bock stammend, bereits 67 Staubspermatogonien aufwies. Es fehlen jedoch in der gleichen Zeit vom 4.—9. Tage gänzlich die großen Krustenspermatogonien, die Mitosen und die kleinen dunklen Spermatogonien. Aus dem gleichzeitigen Fehlen von Krusten und Mitosen wird geschlossen, daß, wie oben angeführt, die Krustenspermatogonie ein frühes Prophasestadium ist. Nach dem völligen Fehlen am 6. Tag sind Mitosen und dunkle Spermatogonien am 21. Tag in sehr großer Menge vorhanden. Die kleinen Spermatogonien kleiden in vielen Kanälchen epithelartig die Wandung aus, sind vom 32. Tag an jedoch nur noch in normaler Menge zu finden. – Die in der 1. Woche noch vorhandenen jungen Spermatocyten fehlen am 9. Tage, treten spärlich bis zur 3. Woche auf, danach aber in sehr großer Menge. Die älteren Spermatocyten verschwinden nie ganz; doch ist ihre Zahl am 16. und 21. Tage reduziert. Erste und zweite Reifeteilung müssen sehr schnell aufeinander folgen, besonders

die zweite ist nicht allzu häufig sichtbar. Ihr Fehlen ist sukzessiv vom 16.—26. Tag zu verfolgen. Es interessierte besonders zu wissen, ob im Hoden jemals das Fehlen reifer Spermatozoen beobachtet wurde. Das ist am 39. Tage der Fall. Damit stimmt überein, daß am 40. Tag ein von Männchen 10 gedecktes Weibchen eine Stunde nach der Begattung kein Sperma in Vagina und Uterus aufwies.

5. Deutung.

Es ergibt sich also folgendes Bild: Die einzige Zellart, bei der schon nach 4 Tagen eine Folge der Bestrahlung zu erkennen ist, sind gewisse Spermatogonienstadien. Die verabreichte Dosis war nicht stark genug, um sie sämtlich zum Absterben zu bringen. Dies tritt noch nicht einmal regelmäßig bei einer Dosis von 1500 r ein, wie die Versuche von P. Hertwig zeigen konnten. Ein Beweis für das Zugrundegehen eines Teils der Spermatogonien ist das Vorkommen vereinzelter Spermatogonienleichen; zweitens ist eine Abnahme der Spermatogonienzahl zu bemerken. Der Ausfall dieser Zellen macht sich später in der Mengenabnahme der entsprechenden Deszendenten bemerkbar. Diese strahlenempfindlichen Spermatogonien sind wahrscheinlich solche, die in Vorbereitung zur Teilung stehen. Die anderen, Reservespermatogonien, machen erst ihre normale Ruheperiode durch, d. h. eine Wachstumsperiode mit sich anschließenden Vermehrungsteilungen, ehe auch sie junge Spermatocyten bilden können. Die Spermatogonien also, die wir nach der Bestrahlung vorfinden, sind solche Ruhespermatogonien, die strahlenresistenter sind als die weiter differenzierten Spermatogonien. Das vermehrte Vorhandensein von Spermatogonien am 13.—21. Tage deutet auf die jetzt stattgefundenen Vermehrungsteilungen der Reservespermatogonien hin.

Abb. 10. Größenunterschiede der Spermatidenkerne. Links ein Präspermatidenkern. Vergr. etwa 1200fach.

An weiteren Veränderungen sind bemerkbar:

Die auffallende Verschiedenheit in der Größe der Spermatiden. Die auch früher beobachtete Erscheinung nennt Schinz Anisocytose und gibt folgende Zahlen an: normale Variationsbreite der Spermatidendurchmesser 5,3—6 μ; nach Bestrahlung 4,6—8,7 μ. Spermien, die aus solchen Riesenspermatiden hervorgehen, sind bestimmt anormal.

Regaud rechnet diese Erscheinung zu den »heredocellulären« Schädigungen, weil die Bestrahlung sich erst in einer späteren als der direkt betroffenen Zellgeneration auswirkt (siehe Abb. 10).

Eine andere Veränderung betrifft die oben beschriebenen Mißbildungen an fertigen Spermien; auch hier treten die Schädigungen erst später in Erscheinung. Nur die teilungsbereiten Spermatogonien werden geschädigt, sicher auch die entsprechenden Phasen der Spermatocyten und der Präspermatiden. Denn man sieht degeneriertes Zellmaterial, kenntlich an Chromatinverklumpung und Plasma-Eosinophilie, auch inmitten von sonst normalen Spermatocyten und Präspermatiden.

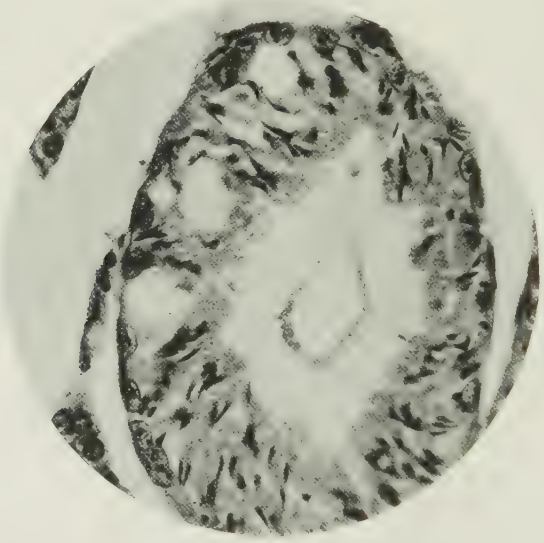

Abb. 11. Hoden, stark zerstört, mehrere große Löcher zeigen den Ausfall von Spermatocyten an. Am Rande Sertolizellen. Vergr. etwa 300fach.

Weil die übrigen Keimzellstadien sich weiter entwickeln und als reife Spermien den Hoden verlassen, kommt es erst allmählich zu einer Entleerung der Keimdrüse.

6. Repopulation.

Abbau und Repopulation des Hodens greifen bei der 200-r-Dosis ineinander. Dabei betreffen die Veränderungen nicht sämtliche Kanälchen eines Hodens gleichmäßig, was mit der Struktur des Keimepithels zusammenhängt. Dessen Aufbau aus Spermatogonien, Spermatocyten und Spermatiden ist, wie Regaud aufwies, nicht überall gleichmäßig. Man findet nicht sämtliche Zelltypen gleichzeitig noch in gleicher bzw. entsprechender Menge an allen Stellen eines Kanälchens und die gleichen Querschnittbilder in ein und demselben Kanälchen finden sich immer nur im Abstand von 183 mm, welche Entfernung nach Curtis einer spermio-

genetischen Welle entsprechen soll. Es ist wichtig, diese Verhältnisse zu kennen. Denn nur dadurch kann man verstehen, warum ein Hodenquerschnitt sowohl in bezug auf Zerstörung als auch auf Wiederaufbau fast in jedem Querschnitt ein anderes Bild zeigt. So liegen z. B. die Reservespermatogonien, die die Bestrahlung überstehen, immer in gewissen Abständen voneinander; von ihnen aus erstreckt sich der Wiederaufbau über die ganze Drüse.

Während manche Querschnitte noch das Bild völliger Zerstörung bieten, sind andere im Aufbau ganz normale dicht daneben zu sehen.

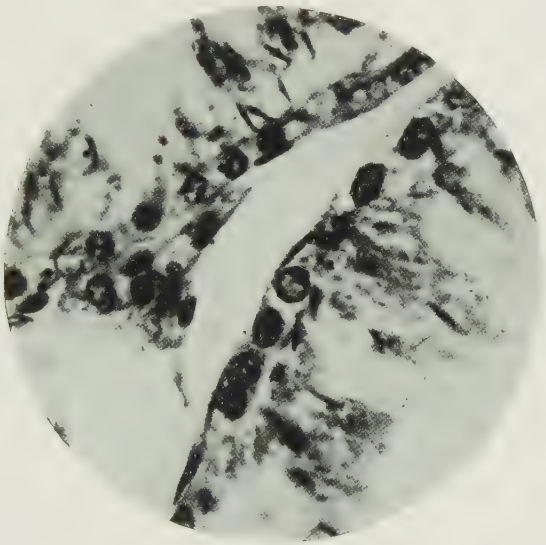

Abb. 12. Hoden noch stärker zerstört, zugleich beginnende Erholung: kleine dunkle Spermatogonien am Kanälchenrand. Vergr. 1760fach.

Am 13. Tage (Hoden Nr. 8) beginnt die Destruktion auch dem ungeübten Auge aufzufallen: große, meist kreisrunde Lumina zeigen die Stellen an, wo Spermatocyten degenerierten und ausfielen. Zahlreiche Löcher, Zelleichen und allgemeine Unregelmäßigkeit im sonst sehr geordneten Aufbau sind kennzeichnend für das Hodenquerschnittsbild in der 3. bis 6. Woche (siehe Abb. 11). Interessant ist Hoden Nr. 11 am 21. Tag nach Bestrahlung: Die Kanälchen sind sämtlich stark zerstört, haben nirgends den normalen Füllungsgrad, die Lumina reichen bis nahe zum Rand; jetzt aber setzt schon die Repopulation ein: wie ein Epithel wirkt die randliche Zellschicht von kleinen Spermatogonien (siehe Abb. 12). Am 32. Tag notierte ich, daß etwa die Hälfte der Kanälchen nicht normale

Füllung aufwies, am 46. Tag ist noch ein Viertel nicht normal. Ein anderer Hoden vom gleichen Fixierungsdatum (Nr. 20) unterscheidet sich in keiner Weise mehr von einem normalen.

Bei nicht allen Böcken setzt die Repopulation in gleicher Schnelligkeit ein; noch am 53., 60., sogar 67. Tag zeigen manche Kanälchen Hohlräume, die den Ausfall von Zellen an der betreffenden Stelle anzeigen.

Mit diesen Beobachtungen steht die von Schinz und Slotopolski im Widerspruch, die bei einem mit etwa 257 r bestrahlten Kaninchen schon am 32. Tag nach Bestrahlung das Bild eines ganz normalen Hodens fanden. Zu dieser Zeit fand ich Spermatozoen in relativ geringerer Menge, danach erst setzte die Periode des Spermienfehlens ein (ab 39. Tag!). Es ist wohl anzunehmen, daß diese Unterschiede artmäßig bedingt sind Zu einer solchen Feststellung allerdings müßte das Versuchsmaterial erheblich größer sein.

7. Ablaufsgeschwindigkeit einer spermiogenetischen Linie.

Der zeitweilige Ausfall, das Fehlen einzelner Zelltypen und ihr Wiederauftreten nach gewisser Zeit ermöglicht nun eine Feststellung der Dauer der gesamten Spermiogenese, die durch Addition der Entwicklungszeiten der einzelnen Phasen sich ergibt. Deren Dauer ist aus der Tabelle 14: Hodenbestandteile herauszulesen. Aus der Tabelle ist nun ferner die Dauer der einzelnen spermiogenetischen Phasen herauszulesen. Das gleichzeitige Fehlen von Spermatogonien, Mitosen, Krustenspermatogonien und dunklen Spermatogonien deutet darauf hin, daß die Umwandlung dieser Stadien ineinander sehr schnell erfolgen muß, wie auch das annähernd gleichzeitige Wiederauftreten dafür spricht. Um über die Dauer dieser Phasen, für die ich einen Tag annehme, zeitlich genauere Angaben machen zu können, wäre es notwendig, die Abstände zwischen den Fixierungen erheblich zu verkürzen.

Die Entwicklung der dunklen Spermatogonien zu jungen Spermatocyten dürfte vier Tage maximal dauern (erstes Wiederauftreten beider Stadien am 9. bzw. 13. Tag nach Bestrahlung). Die Wachstumsperiode der Spermatocyten und anschließende Prophase der ersten Reifeteilung beansprucht eine Woche (erstes Wiederauftreten am 13. bzw. 21. Tag; letztes Vorhandensein vor dem Verschwinden am 6. bzw. 13. Tag). Mit einem Tag der Entwicklung beider Reifeteilungen einschließlich der nur sehr kurzen Phase der Präspermatiden ist sicher die Höchstdauer angegeben. Das gleichzeitig gehäufte Wiedererscheinen von Reifeteilungen I und Spermatiden am 32. Tag spricht dafür. Die Umwand-

lung dieser in fertige Spermien von der ersten Reifeteilung an dauert etwa 19 Tage (letztes Vorhandesein am 13. bzw. 32. Tag, erstes gehäuftes Auftreten am 32. bzw. 53. Tag).

Durch Addition dieser Einzelphasen kommt man somit zu einer Gesamtentwicklungsdauer von 31 Tagen, vom Stadium der dunklen Spermatogonien an gerechnet. Die Zahl, die man erhält, wenn man das erste Wiederauftreten dieser zu dem der ersten fertigen Spermien nach dem Fehlen in Beziehung setzt, beträgt 37 Tage; doch ist diese Angabe sicher zu hoch, was von den zu großen Fixierungsabständen in der letzten Zeit herrührt; ich nehme an, daß eine Zeit von etwas über 30 Tagen den Tatsachen am ehesten gerecht wird. Dafür spricht weiterhin die Beobachtung, daß die jungen Spermatocyten, die zuletzt am 6. Tage sichtbar sind, sich innerhalb von 26 Tagen (32. Tag) zu Spermien fortentwickelt haben. Dieser Zahl wäre die Zeit hinzuzufügen, die die dunkle Spermatogonie braucht, um zur Spermatocyte zu werden, das sind 4 Tage, so daß als Mindestdauer 30 Tage zu rechnen wären.

Zu entsprechenden Zahlen kommt man auch nach Auswertung der Angaben von P. Hertwig, die nach 800-r-Bestrahlung auch eine Entwicklungsdauer von 33 Tagen wahrscheinlich machen.

Diese Angabe über die einzelne Phasendauer ermöglicht nun weitere über die Frage, auf welchem spermiogenetischen Stadium Zellen bestrahlt wurden, die zu einer bestimmten Zeit zur Befruchtung kommen. Das sind rund gerechnet in der 3. Woche solche Spermien, die als Prä- und Spermatiden bestrahlt wurden; die Spermien der 4. Woche waren zur Zeit der Bestrahlung Spermatocyten; als ganz junge Spermatocyten und Übergänge von Spermatogonien bestrahlt sind die Spermien, die in der 5. Woche befruchten; alle danach befruchtenden Keimzellen waren als Spermatogonien der Bestrahlung ausgesetzt (Tabelle 16).

Tabelle 16. Beziehung zwischen Keimzellalter bei Bestrahlung und Wurfgröße.

Woche	Zum Verbrauch gelangen Samenzellen, die zur Zeit der Bestrahlung waren	Wurfgröße
1	fertige Spermatozoen	4,96
2	fertige Spermatozoen	5,20
3	Spermatiden und Praespermatiden	3,86
4	Spermatozyten	3,35
5	junge Spermatozyten und Übergänge von Spermatogonien	3,64
6	Spermatogonien	3,50
Kontrollen		6,60

G. Zusammenfassung.

1. Mit 200 r bestrahlte Mäusemännchen zeigten eine Herabsetzung der Zahl ihrer Nachkommen während 6 Wochen vom Tage der Bestrahlung an gerechnet. Während der ersten 14 Tage war die Wurfgrößendifferenz zu den Kontrollen noch gering, sie betrug 1,74 $\pm$ 0,34; in dieser Zeit kamen Spermien zur Befruchtung, die als fertige Keimzellen bestrahlt worden waren. Erheblich größer ist der Unterschied in der 2.—6. Woche einschließlich, als die im Stadium der Spermatocyten und Spermatiden bestrahlten Spermien zur Befruchtung kamen. Die in dieser Zeit gezeugten Würfe waren um 3,02 $\pm$ 0,75 niedriger als die Kontrollen, die eine Wurfgröße von 6,6 aufwiesen. Von der 7. Woche an sind keine statistisch gesicherten Differenzen zwischen der Nachkommenzahl Bestrahlter und der Kontrollen nachweisbar.

2. Mit der Abnahme der Wurfgröße war eine Abnahme der Wurfhäufigkeit verbunden, die nur zum Teil auf der Abnahme der Zahl der Deckungen beruhte, vielmehr auf erfolglosen Deckungen. Sie waren besonders häufig in der 1. und 2., sowie 7. Woche, also stets in Zeiten gesteigerter sexueller Tätigkeit, die einer inaktiven Periode folgten.

3. Eine deutlich erkennbare sterile Periode war nur bei 10 von 50 Mäusen vorhanden; sie dauerte bei ihnen etwa 3—4 Wochen. Bei allen Tieren war aber in der gleichen Zeit (3.—6. Woche) ein Nachlassen der Decklust zu beobachten, das gleichzeitig mit dem Wiederauftreten neu gebildeter Spermien im Hoden behoben ist.

4. Mit der Abnahme der Wurfhäufigkeit geht eine solche der Befruchtungshäufigkeit und Funktionsfähigkeit der Spermien parallel. Die Zahl nicht befruchteter Eier nimmt von der 3. Woche (19%) an zu und erreicht in der 6. Woche ihren Höhepunkt (85%). Zu entsprechenden Ergebnissen führt die Beobachtung der gedeckten Weibchen: solche mit ausschließlich oder überwiegend unbefruchteten Eiern sind am zahlreichsten in der 4. und 6. Woche, während die mit ausschließlich oder überwiegend befruchteten Eiern am wenigsten zahlreich in der gleichen Zeit sind. Trächtigkeitsversager treten am häufigsten auf in der 1., 2. und 8. Woche, kurz vor und nach der Hauptschädigungszeit.

5. Zur Feststellung der Ausfallsursachen diente die Keimzell- und Hodenuntersuchung. Eine Abnahme der Spermamenge in der Keimdrüse ist vom 16. Tag an zu beobachten, da jetzt das durch die Bestrahlung verursachte Fehlen des Nachschubes sich bemerkbar macht. Die Zeit der Sperma-Armut zwischen 16. und 39. Tag und das völlige Fehlen am 46. Tag stimmt überein mit der Periode herabgesetzter

Fruchtbarkeit vom 15.—42. Tag. Ein Unterschied zwischen sexuell aktiven und inaktiven Böcken wurde nicht festgestellt.

Morphologische Veränderungen an den Spermatozoen waren häufiger als normal zwischen dem 16. und 53. Tag.

6. Die Auffüllung des Nebenhodens erfolgt abschnittweise, wohl durch mehrere Zufuhrkanäle vom Hoden her. Noch 12 Wochen nach Bestrahlung war ein Bezirk im Kopfteil durchweg völlig frei von Spermatozoen. Der normale Füllungsgrad des Nebenhodenschwanzes ist erst von der 11. Woche an wiederhergestellt. Es kommt in ihm jedoch nie zu völliger Entleerung.

7. Die zeitweise Unterbrechung der normalen Spermiogenese gestattet eine Angabe über die Entwicklungsdauer der einzelnen spermiogenetischen Stadien, die in ihrer Gesamtheit etwa 32 Tage beträgt.

8. In den ersten 14 Tagen gelangen Keimzellen zur Befruchtung, die als fertige Spermien bestrahlt wurden. Die Ursachen der Fertilitätssenkung in dieser Zeit sind nach Brenneke auf strahleninduzierte Chromosomenbrüche zurückzuführen. Die für 200 r ermittelten Werte sind eine Bestätigung für die Proportionalität von Strahlendosis und Keimschädigung. Für die Herabsetzung der Wurfgröße in der 2. bis 6. Woche sind mehrere Ursachen anzunehmen:

1. Herabgesetzte Funktionsfähigkeit des Spermas, bedingt durch

a) Spermamangel,

b) morphologische Anomalien,

c) mechanisch wirkende Behinderung durch degeneriertes Zellmaterial;

2. Cygotensterblichkeit; sie wirkt sich am stärksten aus bei Cygoten, die von Keimzellen befruchtet wurden, die als Spermiden bestrahlt worden waren; weniger stark bei den als Spermatocyten, am geringsten bei den als Spermatogonien bestrahlten Keimzellen, bei denen wahrscheinlich Genomschädigungen bereits frühzeitig eliminiert und so von der Befruchtung ausgeschlossen werden.

9. Das Hodenbild zeigt, daß Sertolizellen von der Bestrahlung nicht geschädigt wurden. Spermatocyten und Spermatiden vollenden ihre Entwicklung, Spermatogonienteilungen finden zunächst keine statt, die Zahl der Spermatogonien ist herabgesetzt, doch sind solche vom Staubkerntypus nie ganz verschwunden, wie es bei den Krustenspermatogonien der Fall ist.

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Vererbungs- und Züchtungsforschung der Universität Berlin unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Paula Hertwig angefertigt, der ich auch an dieser Stelle für die stete Förderung herzlichen Dank sage.

Schrifttum.

Albers-Schönberg (1903): Münch. med. Wschr. — **Brenneke** (1937): Strahlentherapie **60**. — **Hertwig, P.** (1935): Z. ind. Abst.-Vererb.-lehre **70**. — (1938): Biol. Zbl. **58**. — (1938): Arch. exp. Zellforsch. **22**. — **Langendorff** (1936): Strahlentherapie **55**. — **Politzer** (1925): Z. Zellforsch. **3**. — **Regaud** (1901, 1906): C. R. Soc. Biol. Paris. — **Schinz** und **Slotopolski** (1925): Ergebn. med. Strahlenforsch. — **Snell** (1933): J. exp. Zool. **65**. — **Stiasny**-Generales (1937): Erbkrankheit und Fertilität, Stuttgart. — **Stieve** (1930): Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen **7**, Teil 2.

Lebenslauf.

Am 26. September 1909 wurde ich als Tochter des Reichsbahnoberinspektors Hugo Schaefer in Berlin geboren. Dort besuchte ich die Lutherschule, an der ich Ostern 1928 die Reifeprüfung ablegte.

Ich studierte anschließend an der Universität Berlin Zoologie, Botanik, Erdkunde, Englisch und Philosophie, bestand 1933 die wissenschaftliche Prüfung für das Lehramt an höheren Schulen und trat als Referendarin in den Schuldienst der Stadt Berlin ein. Zur Studienassessorin wurde ich 1936 ernannt. Nach vorübergehender Tätigkeit als Laboratoriumshilfe bei Frau Prof. Dr. P. Hertwig im Institut für Vererbungs- und Züchtungsforschung, Dahlem, begann ich mit der Abfassung der vorliegenden Arbeit. Seit 1937 bin ich im höheren Schuldienst tätig.

Hildegard Schaefer.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig